

Валсартан в моно- и комбинираната терапия на артериалната хипертония

Доц. Борислав Георгиев¹, чл.-кор. проф. Мила Власковска²

¹Национална кардиологична болница

²Катедра по фармакология и токсикология,

Медицински факултет, Медицински университет, София

Целта на съвременната антихипертензивна терапия е максимално намаление на дългосрочния риск от сърдечно-съдови заболявания чрез контрол на артериалното налягане (АН) под прицелните стойности, осигуряване на органична протекция и успоредно лечение на всички обратими рискови фактори. Главните ползи са в резултат на понижението на АН. С цел гарантиране на органичната протекция се препоръчва употребата на медикаменти с доказан ефект върху усложненията на прицелните органи на базата на доказателства от рандомизирани клинични проучвания.

АРБ са въведени в клиничната практика, за да осигурят алтернативен подход за блокиране на РААС, фармакологично различен от този на АСЕ-инхибиторите. Смята се, че поради селективно блокиране на Ang II-рецептора, те имат потенциал за по-пълна блокада на РААС. Валсартан действа чрез свързване към специфични мембранно-свързани рецептори, чрез което Ang II се измества от AT1-рецепторите. Ang II може да се образува, освен от АСЕ, и по алтернативни пътища (напр. химази), което може да бъде предпоставка за отслабване на ефекта на лечението с АСЕ-инхибитори. Подобно на групите АРБ, валсартан блокира действието на Ang II, независимо от източника за синтез^{1, 2}.

Акумулирането на брадикинин при терапия с АСЕ-инхибитори е вероятна причина за кашлицата и ангиоедема, каквито обичайно не се наблюдават при лечението с валсартан, следователно АРБ, и в частност валсартан, са по-добре толерирани от АСЕ-инхибиторите³.

Антихипертензивен ефект и дозиране

Метаанализ на 46 клинични опита, които включват 13 451 пациенти с АХ, лекувани с 9 различни медикамента от групата на АРБ, показва умерен ефект върху АН – средно намаление на систолното АН с 8 mmHg и на диастолното – с 5 mmHg. 70% от ефекта се постига с най-ниската препоръчвана доза. Това е сравнително скромна антихи-

пертензивен ефект и вероятно значително по-малък от този, който клиницистите оценяват като постигнат с лекарствата. Тези цифри са на нива на ефекта и са получени при сравнение с плацебо, чийто ефект е средно -2/-3 mmHg. Отделните представители на класа АРБ не се различават съществено по отношение на антихипертензивното действие и всички имат гонякъде дозозависима крива на отговора. По-добър хипотензивен ефект се получава, когато АРБ се комбинират с диуретик, отколкото при повишаване на дозата. Друг метаанализ на 43 проучвания, сравняващи антихипертензивния ефект на различните представители на класа АРБ, също така намира сравнима антихипертензивна ефикасност.

Всички АРБ създават непреодолима блокада на Ang II чрез свързване към AT1-рецептора. Съществуват повече прилики между отделните представители, но все пак има някои разлики. Валсартан се прилага според наличната документация от начална доза от 80 mg дневно до максимална доза от 320 mg дневно.

Дозозависимата ефективност на валсартан е доказана в анализ на 9 рандомизирани двойно-слепи контролирани проучвания с общо 4067 пациенти⁴. Той е еднакво ефективен както при мъже, така и при жени и при всички раси^{5, 6}. Еднакво ефективен е при млади и стари пациенти^{7, 8}, както и при болни с лека до умерена и с тежка хипертония^{6, 9}.

Сравнителен анализ на антихипертензивния ефект на различните представители на класа АРБ

Въпреки че се предполага приблизително еднаква ефективност на отделните медикаменти от класа в еквивалентни дози, има проучвания, които показват известно превъзходство на определени АРБ пред други, като в част от проучванията сред сравняваните медикаменти е и валсартан (табл. 1)¹⁰.

Дизайн на проучването	Лекарство, доза, брой пациенти	Резултати
Двойно-сляпо, плацебо-контролиран crossover, пациентите получават всяко лекарство 4 седмици, последвано от 2 седмици без терапия	Лосартан 50 mg (n=30) Телмисартан 80 mg (n=30) Валсартан 80 mg (n=30)	Средното 24-часово диастолно АН е сигнификантно по-ниско в групата на валсартан, отколкото на лосартан или телмисартан (p<0.001). Сърдечната честота не се повлиява от нито един от медикаментите
Рандомизирано, открито crossover проучване, пациентите получават всяко лекарство 4 седмици, последвано от 2 седмици без терапия	Валсартан 80 mg (n=40) Лосартан 50 mg (n=40)	Средното 24-часово АН, дневно, нощно, систолно и диастолно АН са по-ниски с валсартан (p<0.01). Trough/reak отношението е сигнификантно по-високо в групата на валсартан (p<0.05). И двата медикамента поддържат антихипертензивен ефект 24 часа
8-седмично, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано	Валсартан 80 mg – 4 седмици, след това Валсартан 160 mg – 4 седмици (n= 551) Лосартан 50 mg – 4 седмици, след това Лосартан 100 mg – 4 седмици (n=273)	Няма съществена разлика между двата терапевтични режима Валсартан показва малко по-добър отговор на края на 8-ата седмица (p<0.021)

Табл. 1. Сравнителни клинични проучвания с АРБ

Ключови проучвания с валсартан при налична АХ за заболяемост и смъртност от сърдечно-съдови заболявания

Проучването VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial) рандомизира 15 313 пациенти с АХ и допълнителни рискови фактори (31.7% диабет, 45.8% исхемична болест на сърцето, 33% висок холестерол) на валсартан или амлодипин¹¹. Макар че двата режима на лечение са сходни по отношение на първичната крайна точка, се наблюдава разлика в полза на амлодипин в ранните стадии на проучването, което може да бъде обяснено с по-изразената редукция на АН след 1 месец и след 1 година. Амлодипин превъзхожда валсартан по отношение на честотата на миокардния инфаркт, което също би могло да се обясни с ефекта върху АН. Валсартан обаче понижава сигнификантно честотата на новопоявили се диабет (13.1% vs. 16.4%, p<0.0001).

Подобно на VALUE, Kyoto Heart study включва 3031 пациенти с АХ и допълнителни рискови фактори. Опитът е плацебо-контролиран, а валсартан е използван като добавена терапия¹². Изходното АН е сходно (157/88 mmHg), но намалението на налягането е по-голямо от наблюдаваното във VALUE (-24/-12 mmHg), без разлика в двете терапевтични групи. Добавянето на валсартан сигнификантно намалява първичния краен показател, както и честотата на мозъчния инсулт, а така също честотата на новопоявили се диабет.

Резултатите от някои по-важни проучвания, касаещи сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност при терапия с валсартан, са представени на табл. 2.

АРБ и левокамерна хипертрофия (ЛКХ)

Известно е, че АРБ и АСЕ-инхибиторите са медикаментите, които в най-голяма степен водят до регресия на ЛКХ. Метаанализ на 80 проучвания с 3767 пациенти с АХ, лекувани с различни антихипертензивни медикаменти, демонстрира регресия на ЛКХ с 13% при лечение с АРБ, 11% – с калциевите антагонисти, 10% – с АСЕ-инхибитори, 8% – с диуретици, 6% – с бета-блокери (сигнификантно за АРБ, калциевите антагонисти и АСЕ-инхибитори спрямо бета-блокери)¹³.

АСЕ-инхибитори и АРБ при превенция на захарен диабет тип 2

По данни от 12 рандомизирани контролирани клинични опита АСЕ-инхибиторите и АРБ намаляват честотата на новооткретия диабет тип 2 съответно с 27% и 23%, средно 25%¹⁴. В проучването VALUE се отбелязва разлика в честотата на новопоявили се диабет 23% в полза на валсартан в сравнение с амлодипин (p<0.001). Намаляването на новопоявили се диабет при терапия с валсартан е изследвано в проучването Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) с 9313 пациенти, което доказва слаба редукция на новия захарен диабет в групата с валсартан¹⁵.

Ренопротективен ефект на АРБ

Бъбрекът е особено вулнерабилен към ефектите на Ang II по различни механизми. Генерирането на Ang II може да възникне предимно на тъканно ниво, например при диабет, където глюкозата директно стимулира Ang II-продукцията в бъбрека. Ang II води до конструкция на еферентните артериоли, в резултат на което се получава покачване на гломерулното налягане и зазуба на бъбречната авторегулация. Ang II също така повишава пермеабилитета на гломерулите за протеин, в резултат на което се индуцира протеинурия и инфлукс на макромолекули в мезангиума, както и активира растежни фактори, фибробласти и отлагане на колаген. Блокерите на РААС (както АСЕ-инхибитори, така и АРБ) имат ренопротективни ефекти, свързани, от една страна, с намаление на системното АН, а от друга – със специфично действие на бъбречно ниво.

Няколко големи клинични опита демонстрират ренопротективни ефекти на АРБ, които са независими от намалението на АН. Резултатите от проучването MARVAL за ренопротекция с валсартан са показани на табл. 3.

Други клинични ефекти на АРБ

В проучването Val-PREST терапията с валсартан 80 mg в продължение на 6 месеца намалява честотата на ин-стеннт рестенозите с 50% и на реинтервенциите с 58%. Подобни са данните от друго проучване с валсартан (VALVACE)¹⁶.

Проучване	Лечение	Крайни цели	Намаляване на релативния риск
VALUE	Валсартан (n=7649) Амлодипин (n=7596)	Сборни СС събития (смърт, инсулт, МИ, СН) при пациенти с АХ и висок СС риск Ново появил се диабет	-4%, p=0.49
VALIANT	Валсартан (n=4909) Каптоприл (n=4909)	Обща смъртност и СС болестност и смъртност при високорискови пациенти	4%, p=0.20 RR еднакъв за валсартан и каптоприл
Val-HeFT	Валсартан (n=185) Плацебо (n=181)	Обща смъртност и болестност от СН при болни със СН, не приемали АСЕ-инхибитори	44%, p<0.001

Табл. 2. Ключови клинични проучвания за сърдечно-съдови събития и смъртност с валсартан

Проучване	Медикамент	Крайна цел	Понижение на релативния риск
MARVAL	Валсартан (146) Амлодипин (145)	Скорост на уринната екскреция на албумина	56% за валсартан, 92 % за амлодипин. P<0.001 в полза на АРБ

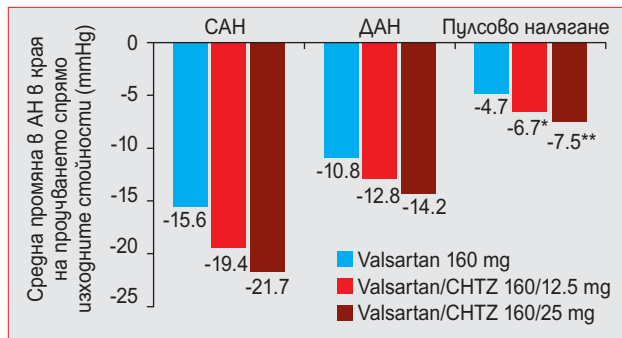
Табл. 3. Проучване MARVAL

Различните медикаменти от класа АРБ, макар и много сходни помежду си, имат и определени различия, както и различни одобрени индикации.

Комбинирана терапия с Валсартан

Повече от 80% от болните с хипертония се нуждаят от прием на два и повече антихипертензивни медикамента. Двойната антихипертензивна терапия с валсартан включва комбинации с хидрохлоротиазид и амлодипин. Фиксираните комбинирани лекарствени форми се препоръчват от международните ръководства поради възможността за подобряване на съпричастността към терапията.

Комбинацията с хидрохлоротиазид по-значимо намалява артериалното налягане (фиг. 1 и 2), но рандомизирани проучвания за болестност и смъртност с комбинирани форми не са провеждани.



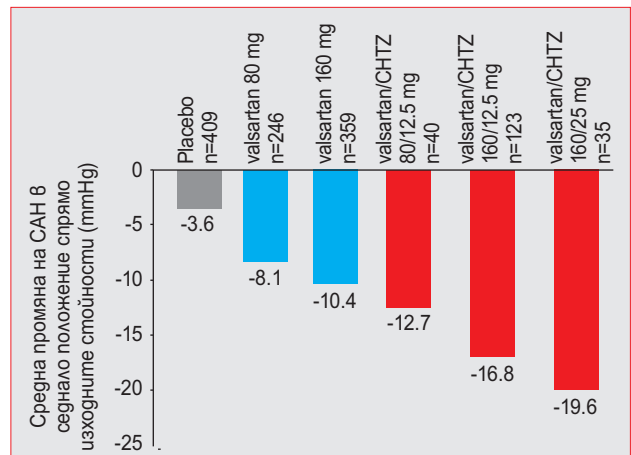
Фиг. 1. Дозозависима редукция на артериалното и пулсовото налягане при лечение с валсартан и валсартан/хидрохлоротиазид (CHTZ). Резултати от 8-седмично проучване на 2002 пациенти с лека до умерена хипертония

*p<0.05 спрямо монотерапия; **p<0.001 спрямо монотерапия (По Carretta et al. J Int Med Res. 2003;31(5):370-377)

Клинични изводи

На този етап съществуват доказателства за редукция на сърдечно-съдовия риск при добавяне на АРБ към базираната на доказателствата придружаваща лекарствена терапия. Кангесартан и валсартан са показали ефективност при пациенти със сърдечна недостатъчност. В проучванията АРБ са добре или по-добре понасяни и намаляват сигнификантно честотата на новооткрития диабет.

С оглед на по-добрия контрол на АН, валсартан се прилага във фиксирани форми, едната от които е с хидрохлоротиазид. На българския пазар е налична нова фиксирана дозова комбинация на валсартан и хидрохлоротиазид – Валсол плюс 160/25 mg филмирани таблетки на фирма „Инбиотех ООД“. Медикаментът е регистриран в редица европейски държави като Германия, Франция и гр.



Фиг. 2. Дозозависима редукция на систолното артериално налягане при лечение с валсартан и валсартан/хидрохлоротиазид (CHTZ)

*Стойности при пациенти с I степен хипертония (36.7% от N=3302); **BP<140/90 mmHg поне веднъж (По Weir et al. J Clin Hypertens 2006;8(5;suppl A):A102 (P-232))

Книгопис

1. Burnier M. Angiotensin II typerceptor blockers. *Circulation*. 2001;103:904-912.
2. Rodgers J, Patterson J. Angiotensin II-receptor blockers. Clinical relevance and therapeutic role. *Am J Health SystPharm*. 2001;58:671-683.
3. Weber M. Comparison of type 1 angiotensin II recept or blocker sand ACE inhibitors in the treatment of hypertension. *J Hypertens Suppl*. 1997; 15:831-836.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.